

Rozdział 1

Nietrzymanie moczu u kobiet – zarys problemu

1.1. Definicja NTM

W 2002 roku International Continence Society (ICS) zrewidował definicję nietrzymania moczu i określił ją jako epizod niekontrolowanej utraty moczu. Wysiłkowe nietrzymanie moczu (WNM) zostało określone jako niekontrolowane „gubienie” moczu w sytuacji zwiększonego ciśnienia śródbrzusznego (np. wysiłek fizyczny, kaszel lub kichanie), w którego trakcie dochodzi do przekroczenia przez ciśnienie śródpięcherzowe maksymalnego ciśnienia zamknięcia cewki moczowej.

1.2. Epidemiologia

Nietrzymanie moczu dotyczy ponad dwustu milionów kobiet na świecie. Ze względu na specyfikę dolegliwości i często towarzyszące jej poczucie wstydu trudno jest ocenić globalny zakres problemu. Objawy nietrzymania moczu mogą być bardzo uciążliwe i powodować wiele następstw somatycznych i psychologicznych. Według różnych autorów częstotliwość występowania NTM u kobiet waha się między 25 a 51%, gdy punktem oceny jest każdy epizod „gubienia” moczu w ciągu roku, lub podawany jest jako 10%, gdy badany

jest epizod „gubienia” moczu w ciągu tygodnia [1–3]. Wyniki wielu badań wskazują na zwiększenie częstotliwości gubienia moczu wraz z wiekiem. Według Nygaard i wsp. w grupie między 20. a 39. rokiem życia objaw ten zgłasza około 7% kobiet, około 17% w grupie kobiet między 40. a 59. rokiem życia, a około 32% powyżej 80. roku życia. Wraz z wiekiem zmienia się również typ NTM. Postać wysiłkowa jest najczęściej obserwowana w 4. dekadzie życia, następnie zmniejszając się, osiąga najniższy poziom około 80. roku życia. W późnym okresie zaczyna przeważać postać mieszana i nagła NTM [4].

1.3. Czynniki ryzyka WNM

WNM jest schorzeniem, do którego predysponuje wiele czynników zarówno środowiskowych, jak i genetycznych.

1.3.1. Środowiskowe czynniki ryzyka WNM

Do środowiskowych czynników ryzyka WNM zaliczane są: wiek, poziomy hormonów płciowych, liczba ciąż i liczba porodów drogami natury, masa ciała, schorzenia metaboliczne, operacje w obrębie miednicy małej i inne (np. stosowane leki lub palenie papierosów).

1.3.2. Wiek i poziom hormonów płciowych

Badania 1529 amerykańskich kobiet w okresie okołomenopauzalnym wskazują na występowanie NTM o 1,34 razy częściej w okresie poprzedzającym menopauzę. Kobiety będące w okresie menopauzalnym zgłaszają ten sam problem już dwukrotnie częściej. Przytaczane dane odnoszą się tylko do NTM w ujęciu ogólnym [5, 6].

1.3.3. Liczba ciąży i porody siłami natury

U kobiet w ciąży NTM występuje w 30–60% przypadków. Po porodzie problem ten zgłasza w zależności od opracowań od 6 do 35% kobiet i utrzymuje się on u połowy z nich w późniejszym czasie [7]. Wraz ze wzrostem liczby porodów siłami i drogami natury zwiększa się częstotliwość WNM i NTM, podczas gdy wzrost liczby cięć cesarskich nie wpływa na tę częstotliwość. Patofizjologia występowania NTM w następstwie porodu może się wiązać z uszkodzeniem samego mięśnia zwieracza cewki moczowej lub jego unerwienia, a także z uszkodzeniem tkanek dna miednicy [8]. Współistnienie choroby tkanki łącznej nasila objawy NTM u kobiet po porodzie siłami natury [9]. W badaniu EPINCONT kobiet do 65. roku życia (liczba badanych 11 397) zaobserwowano, że masa płodu powyżej 4000 gramów, przedłużony drugi okres porodu oraz znieczulenie zewnątrzoponowe, jak i obwód główki dziecka powyżej 38 cm miały jednoznaczny wpływ na późniejsze wystąpienie NTM [10].

1.3.4. Wskaźnik masy ciała a WNM

Wykazano, że podwyższony wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) wiąże się z częstszym występowaniem NTM u kobiet. Dotyczy to zwłaszcza kobiet z otyłością brzuszną (wisceralną) i wynika ze zwiększonego ciśnienia w jamie brzusznej, co wtórnie powoduje zwiększenie ciśnienia w pęcherzu moczowym. Badanie EPINCONT, w którym wzięło udział 28 000 kobiet, wykazało jednoznaczną zależność między wysoką masą ciała a występowaniem NTM [11]. Wskaźnik talia–biodra (*waist-hip ratio* – WHR) okazał się niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia wysiłkowej postaci NTM z OR 1,18 na jednostkę WHR [12, 13].

1.3.5. Stosowane leki i inne substancje a WNM

Do leków nasilających objawy WNM zalicza się: blokery alfa-adrenergiczne, inhibitory konwertazy angiotensyny, doustne środki antykoncepcyjne, a także takie substancje, jak alkohol etylowy i nikotyna. Wykazano istnienie dużego związku między paleniem papierosów a występowaniem WNM i niestabilnego pęcherza. Kobiety palące papierosy, cierpiące na właściwe WNM miały co prawda silniejsze mięśnie zwieracza cewki moczowej niż te, które nie paliły, ale jednocześnie występowało u nich podwyższone ciśnienie śródbrzuszne w czasie kaszlu, które w rezultacie nasilało WNM [14, 15].

1.3.6. Zabiegi chirurgiczne a WNM

Częstotliwość występowania *de novo* WNM po operacyjnym leczeniu w zakresie miednicy mniejszej, w tym po usunięciu narządu rodnego, zależy od techniki przeprowadzenia tego zabiegu. Usunięcie macicy poprzez pochwę lub na drodze laparotomii jest związane ze wzrostem ryzyka wystąpienia WNM w przeciwieństwie do zabiegów laparoskopowych, a zwłaszcza amputacji nadszyjkowej trzonu macicy (*laparoscopic supracervical hysterectomy* – LSH) [16]. W wyniku celowego przerwania ciągłości unerwienia i unaczynienia struktur miednicy mniejszej dochodzi do zaburzenia czucia, w tym także do dysfunkcji seksualnych. Badania zespołu Roos i wsp. dotyczące 37 kobiet z zaburzeniami statyki i nietrzymaniem moczu wykazały jedynie u 17% respondentek pełne zadowolenie ze współżycia seksualnego po zabiegach operacyjnych.

1.3.7. Genetyczne czynniki ryzyka WNM

Znana jest korelacja między zapisem genetycznym a objawami nietrzymania moczu [17]. Wennberg i wsp. opisali 25 364 par bliźnięt, wśród których WNM oraz moczenie nocne u kobiet było w dużym

stopniu uwarunkowane genetycznie. Ponadto rodzinne występowanie NTM i pojawienie się objawów w młodszym wieku sugerują, iż dziedziczność (oprócz wielu innych czynników) może odgrywać znaczącą rolę w występowaniu tego schorzenia [18]. Jako predysponujące do występowania NTM wskazano zaburzenie ekspresji pozakomórkowej macierzy białek (*extra cellural matrix* – ECM) ze zmianą w ich składzie. Badania tych zależności sugerują istotny wpływ estrogenów i progesteronu na białka ECM [19].

Badanie polimorfizmów (poznanych w ramach projektu Hap-Map), zwłaszcza typu SNP (*single nucleotide polymorphism*) występujących w populacji ludzkiej, pozwalają na ocenę związku tych zmienności z objawami fenotypowymi (klinicznymi). Analiza polimorfizmów występujących w całej sekwencji genomowej (*genome wide association studies* – GWAS) umożliwia wykrycie zmiany we wszystkich genach, które mogą mieć wpływ na obserwowane objawy kliniczne [20]. Dotychczas nie przeprowadzono badania typu GWAS pod kątem NTM. Dostępne są jedynie opracowania oceniające związek wybranych zmian polimorficznych, głównie typu SNP, występujących w konkretnych genach i podejrzewanych o pierwotną przyczynę dolegliwości związanych z NTM u kobiet. Podstawą do badania związku polimorficznych odmian kolagenu stało się potwierdzenie częstszego występowania WNM po uszkodzeniu tkanki łącznej. W badaniach Skorupskiego i wsp. oceniano związek polimorfizmu G/T występującego w miejscu wiązania Sp1 genu kodującego łańcuch alfa-1 kolagenu typu 1 z występowaniem wysiłkowego nietrzymania moczu u kobiet (Tabela 1). Wykazano, że zmiana polimorficzna w analizowanym genie ma istotny związek ze zwiększonym ryzykiem WNM u kobiet ($p = 0,019$). Iloraz szans w badaniu wyniósł 4,98 [21].

Do podobnych wniosków doszli Sioutis i wsp. [22]. Ich wyniki potwierdzają istotny związek zwiększonej częstotliwości występowania NTM i badanego polimorfizmu w genie kolagenu (COL1A) u kobiet po menopauzie. Allel T w zdecydowanej większości przy-

Tabela 1. Wykaz badań zmienności genetycznej w genach podejrzewanych o wpływ na występowanie NTM u kobiet

Autorzy badań	Lokalizacja zmienności	Rodzaj polimorfizmu	Efekt
Skorupski i wsp. [21] Sioutis i wsp. [22]	Sp1 genu alfa-1 kolagenu typu 1	SNP: G/T	dodatni
Noronha i wsp. [23] Schwanke i wsp. [24]	2A gen receptora serotoniny (5-HT2A)	SNP: C/T	dodatni
Skorupski i wsp. [25]	promotor genu MMP-1 promotor genu MMP-6	G/GG 5A/6A	ujemny ujemny

padków występował u kobiet z NTM (63,2% do 36,8%, $p = 0,016$; iloraz szans = 2,19). Kolejne badanie asocjacji polimorfizmów w NTM dotyczyło polimorfizmu T102C w genie receptora serotoniny 2A (5-HT2A) i NTM u kobiet starszych. Wskazują one na istotny związek analizowanego polimorfizmu z wystąpieniem NTM. Sugeruje się, że nietrzymanie moczu może mieć podłoże genetyczne związane ze ścieżką neuroprzekaźnika serotoniny. Badania Noronhy i wsp. [23] wykazały związek między występowaniem polimorfizmu typu TT a NTM ($p = 0,013$; iloraz szans = 2,69). Podobne wyniki uzyskali Schwanke i wsp. [24] (Tabela 1). Polimorficzne regiony promotorów genów kodujących MMP-1 i MMP-2 mają związek z WNM. Istnieją również doniesienia, które wykluczają związek konkretnych polimorfizmów i NTM. Okazało się, że polimorfizm typu G/GG występujący w MMP-1 i 5A/6A zlokalizowany w MMP-3 nie mają związku z ryzykiem pojawienia się i rozwojem WNM [25].

Bibliografia

1. Buckley B.S., Lapitan M.C., Epidemiology Committee of the Fourth International Consultation on Incontinence, *Prevalence of urinary incontinence in men, women, and children-current evidence: findings of the Fourth International Consultation on Incontinence*, „Urology” 2010; 76(2), s. 265–270.
2. Markland A.D., Richter H.E., Fwu C.W., Eggers P., Kusek J.W., *Prevalence and trends of urinary incontinence in adults in the United States, 2001 to 2008*, „J. Urol.” 2011; (186(2)), s. 589–593.
3. Tennstedt S.L., Link C.L., Steers W.D., McKinlay J.B., *Prevalence of and risk factors for urine leakage in a racially and ethnically diverse population of adults: the Boston Area Community Health (BACH) Survey*, „Am. J. Epidemiol.” 2008; 167(4), s. 390–399.
4. Nygaard I., Barber M.D., Burgio K.L., Kenton K., Meikle S., Schaffer J., Spino C., Whitehead W.E., Wu J., Brody D.J., *Pelvic Floor Disorders Network. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women*, „JAMA” 2008, 300(11), s. 1311–1316.
5. Waetjen L.E., Ye J., Feng W.Y., Johnson W.O., Greendale G.A., Sampselle C.M., Sternfield B., Harlow S.D., Gold E.B., *Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Association between menopausal transition stages and developing urinary incontinence*, „Obstet Gynecol.” 2009, 114(5), s. 989–998.
6. Goode P.S., Burgio K.L., Richter H.E., Markland A.D., *Incontinence in Older Women*, „JAMA” 2010, 303(21), s. 2172–2181.
7. Burgio K.L., Zyczynski H., Locher J.L., Richter H.E., Redden D.T., Wright K.C., *Urinary incontinence in the 12-month postpartum period*, „Obstet Gynecol.” 2003, 102(6), s. 1291–1298.
8. Koc O., Duran B., *Role of elective cesarean section in prevention of pelvic floor disorders*, „Curr. Opin. Obstet. Gynecol.” 2012, 24(5), s. 318–323.
9. Findik R.B., Unluer A.N., Sahin E., Bozkurt O.F., Karakaya J., Unsal A., *Urinary incontinence in women and its relation with pregnancy, mode of delivery, connective tissue disease and other factors*, „Adv. Clin. Exp. Med.” 2012, 21(2), s. 207–213.
10. Rortveit G., Daltveit A.K., Hannestad Y.S., Hunskaar S., *Vaginal delivery parameters and urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study*, „Am. J. Obstet. Gynecol.” 2003, 189(5), s. 1268–1274.

11. Hannestad Y.S., Rortveit G., Daltveit A.K., Hunskaar S., *Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study*, „BJOG” 2003, 110(3), s. 247–254.
12. Brown J.S., Grady D., Ouslander J.G. et al., *Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in postmenopausal women. Heart/Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group*, „Obstet. Gynecol.” 1999, 94, s. 66–70.
13. Krotkiewski M., Stangel-Wójcikiewicz K., Mika M., Jach R., *Nietrzymanie moczu i stolca, zaburzenia statyki dna miednicy oraz zaburzenia życia seksualnego a nadwaga, otyłość i zespół metaboliczny*, „Prz. Menopauz.” 2012, 2, s. 115–118.
14. Bump R.C., McClish D.M., *Cigarette smoking and pure genuine stress incontinence of urine: a comparison of risk factors and determinants between smokers and nonsmokers*, „Am. J. Obstet. Gynecol.” 1994, 170(2), s. 579–582.
15. Iwanowicz-Palus G.J., Stadnicka G., Włoszczak-Szubda A., *Medical and psychosocial factors conditioning development of stress urinary incontinence (SUI)*, „Ann. Agric. Environ. Med.” 2013, 20(1), s. 135–139.
16. Forsgren C., Lundholm C., Johansson A.L., Cnattingius S., Zetterström J., Altman D., *Vaginal hysterectomy and risk of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence surgery*, „Int. Urogynecol. J.” 2012, 23(1), s. 43–48.
17. Rohr G., Kragstrup J., Gaist D., Christensen K., *Genetic and environmental influences on urinary incontinence: a Danish population-based twin study of middle-aged and elderly women*, „Acta Obstet. Gynecol. Scand.” 2004, 83(10), s. 978–982.
18. Wennberg A.L., Altman D., Lundholm C., Klint A., Iliadou A., Pecker R., Fall M., Pedersen N.L., Milsom I., *Genetic influences are important for most but not all lower urinary tract symptoms: a population-based survey in a cohort of adult Swedish twins*, „Eur. Urol.” 2011, 59(6), s. 1032–1038.
19. McKenzie P., Rohozinski J., Badlani G., *Genetic influences on stress urinary incontinence*, „Curr. Opin. Urol.” 2010, 20(4), s. 291–295.
20. Piwowar M., *Elementy informatyki medycznej*, Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2012.
21. Skorupski P., Król J., Starega J., Adamiak A., Jankiewicz K., Rechberger T., *An alpha-1 chain of type I collagen Sp1-binding site polymorphism in women suffering from stress urinary incontinence*, „Am. J. Obstet. Gynecol.” 2006, 194(2), s. 346–350.

22. Sioutis D., Economou E., Lambrinoudaki I., Tsamadias V., Creatsa M., Liapis A., *Sp1 collagen I A1 polymorphism in women with stress urinary incontinence*, „Int. Urogynecol. J.” 2011, 22(7), s. 835–839.
23. Noronha J.A., Schwanke C.H., Machado D.C., Braga R., Lubianca J.M., Sesti F.L., de Toledo A.F., da Cruz I.B., *Association between T102C polymorphism of serotonin 2A receptor gene and urinary incontinence in older women*, „J. Investig. Med.” 2010, 58(1), s. 32–37.
24. Schwanke C.H., Bittencourt L., Noronha J.A., Augustin S.A., Jung I.E., Cruz I.B., *Is there an association between T102C polymorphism of the serotonin receptor 2A gene and urinary incontinence?*, „Braz. J. Med. Biol. Res.” 2007, 40(10), s. 1315–1322.
25. Skorupski P., Miotła P., Jankiewicz K., Rechberger T., *MMP-1 and MMP-3 gene encoding polymorphism and the risk of the development of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence*, „Ginekol. Pol.” 2010, 81(8), s. 594–599.